



TRABAJO FIN DE GRADO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO E INOSITOL

BIBLIOGRAPHIC REVIEW: POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND INOSITOL

-Autora del trabajo: Silvia Yagüe Tenías

-Tutor: Carlos Serón Arbeloa

-Área de conocimiento: Medicina

-Fecha de presentación: 13 de diciembre, 2019

ÍNDICE

RESUMEN	3
LISTADO DE ABREVIATURAS	3
INTRODUCCIÓN	5
¿Qué es el síndrome de ovario poliquístico?.....	5
¿Qué es inositol?	6
METODOLOGIA	8
ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
Efectividad del inositol en SOP	8
Dosis de inositol efectiva	11
Efectos secundarios	13
Indicaciones y contraindicaciones del uso de inositol en otras patologías	14
Inositol en los alimentos.....	14
Dieta, alimentos y suplementos beneficiosos en el tratamiento de SOP.....	15
<i>Dieta hipocalórica y con bajo IG</i>	15
<i>Dieta antiinflamatoria de bajo IG</i>	16
<i>Dieta alta en proteínas</i>	17
<i>Actividad física y dieta</i>	17
<i>Cinnamomum zeylanicum (canela)</i>	18
<i>Allium fistulosum (cebolla)</i>	18
<i>Isoflavonas de soja</i>	19
<i>Ácidos grasos poliinsaturados: w3</i>	19
<i>Vitamina D</i>	19
<i>Probióticos</i>	20
<i>Salud mental: vitamina D y probióticos</i>	20
<i>Productos finales de glicación avanzada</i>	21
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	22
CONCLUSIONES	23
ANEXOS	24
BIBLIOGRAFÍA	44

RESUMEN

Revisión bibliográfica sobre el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) y la ingesta de inositol. El objetivo es averiguar cuál es el grado de eficacia que tiene el suplemento de inositol sobre SOP, cuál sería la dosis y/o proporción necesaria para conseguir ese beneficio y en que alimentos se encontraría de forma natural. Por otro lado, ver si esa dosis que causa el efecto buscado produce algún efecto secundario en estos pacientes con SOP y si podría aplicarse a otras personas con una patología diferente. Por último, no solo el inositol tiene efectos favorables sobre esta enfermedad, sino que puede haber otros tratamientos dietéticos co-ayudantes con efectos positivos sobre él e interesantes, como el seguimiento de una dieta concreta y específica, u otro tipo de suplementos hechos a base de nutrientes que estén presentes en un alimento concreto o en varios.

Objetivo Principal: analizar como un suplemento como el inositol puede beneficiar a una parte tan específica de la población como son las mujeres con SOP.

Objetivo Secundario: saber que tratamientos dietéticos co-ayudantes alternativos al inositol podrían beneficiar de forma positiva a mujeres con SOP.

Palabras clave: inositol, síndrome de ovario poliquístico, inositol y SOP, contenido de inositol en alimentos, manejo nutricional SOP, manejo dietético SOP, nutrientes y SOP, alimentos y SOP, alimentos con inositol.

LISTADO DE ABREVIATURAS

- Síndrome de ovario poliquístico = SOP
- Resistencia a la insulina = RI
- Myo-inositol = MI
- D-chiro-inositol = DCI
- Hormona folículo-estimulante = FSH
- Hormona estimulante de la tiroides = TSH
- Alfa-lactalbúmina = α -LA
- Colesterol total = CT
- Triglicéridos = TGL
- Globulina fijadora de hormonas sexuales = SHBG
- Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina = HOMA-RI
- Fertilización in vitro = FIV
- Hemoglobina glucosilada = HbA1
- Píldoras anticonceptivas orales combinadas= OCP
- Inyección intracitoplasmática de esperma = ICSI
- Fecundación in vitro = FIV
- Tecnología de reproducción asistida = ART

- Prolactina = PRL
- Hormona luteinizante = LH
- Testosterona total = TT
- Testosterona libre = FT
- Sulfato de deshidroespiandrosterona = DHEA-S
- Hormona antimulleriana = AMH
- Enzima superóxido dismutase = SOD
- Catalasa = CAT
- Lipoproteínas de alta densidad = HDL
- Lipoproteínas de baja densidad = LDL
- Índice glucémico = IG
- 17-beta-estradiol = E
- Hemoglobina glucosilada = HbA1
- Índice de andrógenos libres = FAI
- Ácidos grasos monoinsaturados = MUFA
- Ácidos grasos poliinsaturados = PUFA
- Ácidos graso saturado = SFA
- Área grasa visceral = VFA
- Porcentaje de grasa corporal = BFP
- Proteína C reactiva = PCR
- Índice cintura cadera = WRH
- Factor de crecimiento endotelial vascular = VEGF
- Síndrome de hiperestimulación ovárica = SHO
- Productos finales de glicación avanzada = AGE
- Receptor de productos finales de glicación avanzada = RAGE
- Forma soluble del receptor de productos finales de glicación avanzada = sRAGE

INTRODUCCIÓN

¿Qué es el síndrome de ovario poliquístico?

El síndrome de ovario poliquístico, o también llamado SOP, es uno de los desórdenes endocrinos más común en la mujer, afectando entre un 5% y 10% a mujeres adolescentes y en edad reproductiva (1,2). Estas mujeres presentan quistes foliculares en los ovarios en una cantidad de unos 12 folículos por ovario, o más, y pueden medir entre 2 y 9mm de diámetro o más de 10ml del volumen ovárico (3). De este modo, SOP es una causa común de anovulación e infertilidad (4). Además de ser un desorden endocrino, también pueden presentar problemas reproductivos, metabólicos y cardiovasculares (5,6).

Un rasgo característico de este síndrome es el hiperandrogenismo, debido a un aumento en la secreción o actividad de andrógenos ováricos y suprarrenales. Este hiperandrogenismo lleva a que se produzcan una serie de síntomas, como hirsutismo, acné y/o alopecia, irregularidad o disfunción menstrual (amenorrea u oligomenorrea), anovulación e infertilidad (1,2).

Otros síntomas y/o características relacionadas serían, resistencia a la insulina (RI), hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo II, obesidad central y síndrome metabólico, incremento del riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular, hipertensión, arterioesclerosis, anormalidades en el perfil lipídico, apnea obstructiva del sueño, cáncer de mama o endometrial y ansiedad (1,2,6).

La causa de este síndrome sigue sin estar clara, pero se sabe que los factores genéticos y medioambientales juegan un papel muy importante en su desarrollo, y por lo tanto, uno de esos factores ambientales serían los hábitos dietéticos, donde al final la modificación del estilo de vida es la estrategia terapéutica más importante en estos pacientes (2,6).

Por otra parte, la RI tiene un rol central en el origen y desarrollo de esta patología (2). Estando presente entre un 50% a 70% de las mujeres con SOP y en un 95% en mujeres obesas con SOP. Además, en las pacientes con amenorrea u oligomenorrea está mucho más pronunciada la RI que en mujeres con SOP y ciclos regulares (1). También hay que tener en cuenta que las mujeres con SOP tienen un alto riesgo de padecer diabetes gestacional (4).

Además, este tipo de pacientes tienen un mayor riesgo y prevalencia de obesidad que las mujeres sanas, incrementando así esa RI y empeorando las características clínicas del síndrome (como incremento de los niveles de andrógenos, hirsutismo, infertilidad, preeclampsia en el embarazo, diabetes gestacional) (4,6).

De este modo, hay muchas más mujeres obesas con SOP (entre un 60% y un 40% tiene sobrepeso y obesidad) que mujeres sanas con SOP (6).

A pesar de esto, incluso esas mujeres delgadas con SOP tienen mayor tejido adiposo visceral y obesidad central comparándolo con un grupo control sano. Esta obesidad a su vez, está relacionada con la RI, incrementándose así el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular y diabetes tipo II (6).

¿Qué es inositol?

El inositol es un polialcohol, que pertenece al grupo de las vitaminas del complejo B. Hay hasta 9 tipos de isómeros formados por la epimerización de 6 grupos de cables hidroxilo (forman hexahidroxi cyclohexanes con la misma fórmula molecular que la glucosa). De estos 9, solo hay dos tipos que proporcionan directamente beneficios en mujeres con SOP. Son myo-inositol (MI) y D-chiro-inositol (DCI), estos aportan mejoras endocrinas y reproductivas en estas mujeres, además de, mejorar los niveles de insulina (2,4). Estas características específicas de estos inosítoles sería la sensibilidad a la insulina como segundo mensajero, síntesis de lípidos, transducción de señales, maduración de ovocitos, ovogénesis, morfogénesis celular, y organización del citoesqueleto (2).

El inositol no es una sustancia esencial, debido a que nuestro organismo es capaz de producirlo a partir de la glucosa (7,8). Se sintetiza a partir de glucosa-6-fosfato (G6P), que se isomeriza a MI-1-fosfato y luego se desfosforila por la enzima monofosfato de inositol para liberar MI (8–10). Posteriormente, este MI se convierte en DCI a través de la epimerasa NAD/NADH (2,9–11). A pesar de que nuestro organismo es capaz de sintetizarlo, no sería suficiente, por lo que la mayoría de los requisitos necesarios de MI provienen de la dieta (8). Por otro lado, si hay una RI, este estímulo de conversión de MI a DCI se reduce, creando un desequilibrio, con un exceso de MI y una deficiencia de DCI (9).

Después, MI se incorpora dentro de las membranas celulares, pero para ello, es necesario que se transforme en fosfatidil-MI, que a su vez es precursor del trifosfato de inositol, que actúa de segundo mensajero intracelular, participando como mecanismo de señalización de muchos autacoides, neurotransmisores y hormonas (regula hormonas como la insulina, FSH y TSH) (8,9,12). Defectos en esta vía, pueden producir alteraciones en la señalización de la insulina y causar RI (11).

La proporción fisiológica de los inosítoles es 40:1 (MI: DCI), pero esto varía según el tejido (tejido adiposo, el hígado, el músculo esquelético) (2,11). En estos tejidos se necesita una proporción relativamente mayor de DCI para mantener la homeostasis del medio. Por el contrario, MI es más abundante en tejidos que

necesitan una gran cantidad de glucosa como el cerebro, corazón u ovario (3,5). Además, en el medio intracelular sistémico es necesario que un 99% de los inositol sean MI (provocando una maduración saludable de los ovocitos en el ovario) (11). Sobre todo, una buena correlación entre la calidad y madurez de los ovocitos está en la presencia de MI en el líquido folicular del ovario. Por lo que en mujeres con SOP con hiperinsulinemia los niveles de MI en el líquido folicular son más bajos al compararlos con mujeres sanas, lo que hace que empeore su fertilidad (13).

Hay que tener en cuenta que no solo la RI causa desequilibrios en el organismo que afecte a mujeres con SOP, sino una alta cantidad de esta también. Al haber mayor concentración de insulina, se produce una mayor producción de andrógenos. Esta hiperandrogemia empeora la RI, ya que los andrógenos estimulan la lipólisis, provocando una mayor concentración ácidos grasos libres, y reduciendo así la sensibilidad a la insulina. De esta forma, se crea un círculo vicioso, que es promovido a su vez por la obesidad (11).

Además, cuando se da esta hiperinsulinemia, se eleva la actividad de la epimerasa (creando más proporción de DCI que de MI) provocando anormalidad en la señal de FSH e hiperandrogenismo (2,11).

Respecto a MI y DCI, cada uno tiene funciones diferentes y específicas. MI se encarga de la señalización de FSH y de la homeostasis en el consumo de glucosa. Y DCI es la responsable de la síntesis de andrógenos mediada por la insulina, además de, estar involucrado en el metabolismo de la insulina (2,11,14). El tratamiento con DCI reduce los niveles de insulina, lípidos y presión arterial en estas mujeres (11).

Por tanto, estos dos inositoles juntos, MI y DCI, ayudan a reducir la RI y los niveles de andrógenos, mejorar la función ovárica y el perfil lipídico de las mujeres con SOP (2,11). Por lo que, serían efectivos para el tratamiento de SOP, infertilidad y síndrome metabólico (14). Además, un tratamiento como este supondría un menor coste económico y potencialmente con menos efectos secundarios respecto a otros (4).

METODOLOGIA

La búsqueda de artículos científicos ha sido a través de la base de datos Pubmed y Google Académico, son casi todos artículos escritos en inglés, a excepción de uno escrito en español, y cada uno está realizado en diferentes partes del mundo, asegurando que haya variabilidad en cada estudio y sujetos. Se han usado palabras para búsqueda como Inositol, Inositol and PCOS, Myo-inositol, Myo-inositol and PCOS, D-chiro-inositol, D-chiro-inositol and PCOS y Ácido fólico and PCOS, Food and PCOS, Food with inositol, Dietary management PCOS, Nutritional management PCOS, y Contenido de inositol en los alimentos. Además, se han usado limitadores en la búsqueda como artículos con una antigüedad no mayor de 5 años para todos los artículos usados en el presente documento, a excepción de la utilización de 2 artículos antiguos empleados únicamente para el apartado de Inositol en los alimentos, ya que no se han encontrado otros más recientes, y además, hay que tener en cuenta, que en este apartado no era necesario usar artículo muy recientes, ya que la composición nutricional de inositol presente en los alimentos no varía con el paso de los años.

ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Efectividad del inositol en SOP

Se han revisado un total de 12 estudios diferentes de un total de 47, los 35 estudios restantes no se han incluido en esta primera parte ya que tratan otra relacionada con la dietoterapia, son estudios sobre otros nutrientes relacionado con el síndrome. Entre estos 12 estudios elegidos, se puede ver como las diferentes formas del inositol, MI y DCI, influyen de forma positiva en mujeres que padecen SOP (tabla 1). Y además, se han visto estudios en los cuales, la dieta y el ejercicio suave también tiene una gran importancia en estos pacientes, aportándoles beneficios positivos (15–18).

Hay artículos en los cuales, se ha estudiado el efecto conjunto de MI y DCI junto con recomendaciones para la modificación del estilo de vida, tanto sobre una dieta saludable como de ejercicio suave (15,16,18). Un ejemplo de recomendación que se daba sobre como tenía que ser el tipo de dieta era, hipocalórica y con alimentos que aportaran un bajo IG (16,18). En estos estudios se halló, que esta combinación de factores produjo una reducción significativa del peso corporal, el IMC, y la circunferencia de la cintura y de la cadera (15,16). Además, disminuyó la masa grasa y aumento la masa magra en estos pacientes (16). Este es un factor importante, ya que la grasa abdominal es un determinante para que se produzcan problemas cardiovasculares y metabólicos, por eso la combinación MI, DCI y dieta, ayudaría a mejorar este aspecto, aumentando la pérdida de peso, reduciendo la masa grasa y aumentando un poco la masa magra. Todo esto a su vez, produce una restauración en la regularidad del ciclo menstrual (16). Y sobre otros parámetros, también se redujo la TF, FSH y LH, y aumento la concentración plasmática de SHBG (15). Respecto a la regulación de la insulina, esta mejoro notablemente, bajando el nivel de glucosa en sangre en ayunas y el

nivel de HbA1 (15,18). Todos estos hechos produjeron que en muchas mujeres se restaurara la regulación menstrual, hasta llegar en algunos casos al 100% de mujeres usando este tipo de tratamiento (16).

Respecto a Pintaudi et al, este es un artículo sobre la diabetes Mellitus tipo II y sobre cómo puede influir el uso de inositol en pacientes con esta patología, pero hay que añadir que estos pacientes del estudio no dejaron su mediación anterior (la de tratar su diabetes). A pesar de esto, se obtuvieron resultados al final del estudio positivos respecto al estado inicial. Por lo que, se añadió a esta revisión debido a que la diabetes está producida por una alteración en la concentración de glucosa en sangre, y esta es también una característica importante en las mujeres con SOP.

En otros estudios, se utilizó solamente MI junto con recomendaciones sobre el estilo de vida y la actividad física. Se obtuvieron resultados positivos, donde disminuyó el IMC y el peso corporal (16,17). Y también disminuyó FH en esas pacientes con SOP, ayudando a su vez a disminuir la actividad androgénica. Por otro lado, se controlaron los parámetros metabólicos, de glucosa, péptido C, insulina y HOMA-RI. Además, se mantuvo estable los niveles de PRL y de LH (17).

Estas pérdidas de peso que se registraban, aunque solo fuera una pérdida del 2-7% del total del peso corporal, ayudan a reducir los niveles de andrógenos y a mejorar la función ovárica en todos los pacientes (17).

Ahora, sin las recomendaciones para la modificación del estilo de vida, se utilizó como único tratamiento la combinación de MI y DCI en varias proporciones, en los cuales, se obtuvieron distintos resultados (3,5,19). Se obtuvieron mejores resultados en las proporciones donde se usaron valores de MI más altos que DCI, como 20:1, 40:1 o 80:1, respectivamente (5). Según estos estudios consultados, la proporción ideal de estos dos isómeros sería de 40: 1, ya que además, fisiológicamente esta es la proporción que encontraríamos de ellos en una persona sana (3,5). En estos pacientes, aumentaron los niveles de progesterona (5), de SHBG y E restaurando la capacidad de ovulación (3,5). También disminuyó LH, TF que ayudaron a regular el hiperandrogenismo, el índice HOMA y el nivel de insulina en ayunas (3,5). En cambio, en otro estudio donde además de usar MI y DCI, se añadió glucomanano (una fibra soluble), no se encontraron tan buenos resultados, ya que los valores de glucosa en sangre, insulina y HOMA-RI no cambiaron, y el perfil metabólico de estos pacientes no fue tan cercano a los controles. A pesar de esto, sí que se pudieron obtener resultados positivos, como una mejora en la regularidad del ciclo menstrual y de los síntomas clínicos. La función del glucomanano era la de suprimir la síntesis de colesterol hepático y aumentar la eliminación de ácidos biliares que contienen el colesterol, además de esto, también produjo un aumento de la sensación de saciedad (19). La incorporación de moléculas de gran peso molecular como es el caso del glucomanano en

este tratamiento, lo que hace es perjudicar la absorción de nutrientes, promoviendo una disminución de peso, y además, interactúa con otras moléculas (14).

Con este tipo de tratamiento, también se vio que no hubo ningún cambio en FSH, androstenediona, DHEAS y glucosa en ayunas (3). Además, tampoco se modificó el IMC en estos pacientes (3,5,19), pero sí en aquellos que, aunque solo fueron tratados con dieta, se notó una variación positiva en este factor (16).

Y, por último, se usó solo MI sin la presencia de DCI en varios estudios (7,20–23), en los cuales, en alguno de ellos, se incluían técnicas de reproducción asistida (16) (21,22). En ellos se encontró una mejora en la sensibilidad a la insulina, disminuyendo la glucosa en ayunas y el índice HOMA (20). También se redujo el colesterol, LDL y homocisteína, pero no hubo diferencias en los niveles de HDL y TGL. Por tanto, hubo una mejora en el perfil lipídico y cardiovascular, aunque su eficacia cardiovascular en estas mujeres con SOP aún no se ha aclarado (20). Además, se obtuvieron valores bajos de testosterona (7), y altos de progesterona (7,21) y de E, estos dos últimos, al encontrarse en concentraciones adecuadas, son capaces de asegurar el éxito en ART. Y en el líquido folicular aumentó la actividad de SOD, pero no se modificó CAT. La función de SOD es mantener el equilibrio del sistema redox, eliminando aniones peróxido y creando H_2O_2 y creando una protección contra los radicales libres. Así, este tratamiento con MI puede proteger contra los cambios epigenéticos adversos que puedan ocurrir. Y sobre el IMC, este tampoco se modificó. Todo lo anteriormente comentado hizo que aumentara el desarrollo embrionario (21).

Respecto al porcentaje de embarazos registrados, se obtuvo que un 60,5% consiguieron restaurar su ciclo menstrual y de las cuales 3 se quedaron embarazadas de forma espontánea (20) y de otro estudio, el 70% restauraron su ovulación y el 15,1% se quedaron embarazadas (7). En uno de los estudios que trataba sobre la reproducción asistida en combinación con MI, se obtuvo un 34,62% de embarazos, un 15% más que el grupo control (21). Lo que se vio en estos estudios fue que era más importante la calidad de los embriones que el número de ovocitos recuperados para conseguir una mayor tasa de embarazos satisfactorios, ya que muchas mujeres con SOP recurren a ART para quedarse embarazadas, pero más del 60% de las FIV no resultan positivas debido a la mala calidad de los ovocitos, siendo esta la principal causa de los fracasos obtenidos en ART. Un buen marcador que te dice si esos ovocitos son de buena calidad, es el fluido folicular con altas concentraciones de MI. Además, con este tratamiento de administración de MI se usaron menos unidades de FSH y, por tanto, fueron menos días de estimulación ovárica (22).

En otro estudio, tras verse una resistencia al tratamiento anteriormente mencionado en varias mujeres con SOP, buscaron una combinación en la que incluía la administración de MI junto con α -LA. Esta resistencia

que se detectó en estos pacientes puede ser debida a una absorción insuficiente de MI, por lo que se usó α -LA favoreciendo el paso de otras moléculas a través de las barreras biológicas y, también tiene efecto antiinflamatorio. Tras este tratamiento, se vio una mejoría en los niveles plasmáticos de MI, respecto a la misma administración de solo MI en estas mismas pacientes, provocando la posterior restauración de la ovulación. Siendo un 86% las pacientes que consiguieron volver a ovular. Además, mejoro el perfil hormonal y lipídico (23).

Se ha visto que para la realización de varios estudios se especifica que se usó de forma generalizada un suplemento dietético llamado Inofolic elaborado con 2g MI y 200 μ g ácido fólico (17,20,21) o Inofolic combi con 550mg MI, 13,8mg DCI y 200 μ g ácido fólico (3), en ambos casos se tomaron 2 veces al día. Además, este último suplemento, el que incluye DCI, lo hace en una proporción de 40:1 (MI/DCI), siendo esta la más adecuada y la que mayores efectos positivos tienen sobre estas pacientes (5). También la incorporación del ácido fólico a este compuesto y en otros estudios (7,15,16,18,22) podría ser debido a que las mujeres con SOP tienden a tener los niveles de homocisteína elevados y pueden causar efectos citotóxicos en el endotelio vascular (24). Además de, disminuir las capacidades reproductivas y conducir a complicaciones en el embarazo, junto con trastornos en el feto (inhibe el desarrollo fetal, aborto espontáneo). Además, la alta concentración de homocisteína en el líquido folicular puede afectar a la interacción entre el óvulo y la célula del espermatozoide, disminuyendo así la posibilidad de fertilización. Debido a esto es importante también la suplementación con ácido fólico, ya que este participa en el metabolismo de la homocisteína, por lo que, si hubiera una deficiencia de este, aumentaría la concentración de homocisteína en sangre, produciendo todo lo anteriormente comentado. De este modo, una ingesta adecuada de ácido fólico (400 μ g/día) contribuye al aumento en la frecuencia de ovulaciones y nacimientos vivos (25).

Dosis de inositol efectiva

Hay varios tipos de tratamientos factibles para estas pacientes, uno sería combinar MI con DCI, y para ello surgieron varias dudas sobre qué proporción sería la más adecuada a seguir. Se sugiere que esa proporción es 40:1 (MI/DCI), ya que como este síndrome produce un desequilibrio fisiológico a nivel sistémico entre estos dos estereoisómeros, y fisiológicamente su relación plasmática en una mujer sana sería esa proporción, parece ser que sería la decisión más acertada. Varios estudios confirmarían este hecho, porque han obtenido resultados positivos tras aplicar un tratamiento como este (3,5,15,16,18).

También se estudiaron otras proporciones, como 20:1 y 80:1, que fueron también eficaces, pero de forma menos significativa. Y sobre las proporciones donde era mayor la cantidad de DCI que se administraba respecto a MI, como 0:1, 1:3,5, 2,5:1, 5:1, se vio que en estos casos DCI actuaba como un obstáculo para

que MI funcionara correctamente, y poder obtener ese resultado satisfactorio del tratamiento. Por tanto, la actividad de DCI es beneficiosa principalmente cuando se encuentra en una proporción específica con MI (5).

Este hecho de que se vean efectos beneficiosos al administrar MI y DCI tiene que ver con aspectos fisiológicos de compensación, donde una mujer con SOP tiene deteriorada el paso de conversión que tiene la epimerasa (de MI a DCI), baja síntesis endógena de DCI y una excreción urinaria excesiva de DCI, por tanto, su organismo al final presentaría una concentración muy baja de DCI en comparación con la que tiene una mujer sana (12).

De este modo, al administrar una cantidad de DCI se solucionaría esa descompensación que se había producido por la deficiencia en la actividad de la epimerasa. Además, un adecuado nivel de DCI mejora el hiperandrogenismo y la regulación menstrual, ayudando a promover la ovulación y la fertilidad (11).

Cuando se administran dosis bajas de DCI, se comprueba que disminuye la RI y los andrógenos a nivel sérico, y también mejora la frecuencia de ovulación, pero en dosis altas, se comienzan a ver efectos negativos. Con dosis de 2,4g al día de DCI ya no se pudieron observar efectos positivos en las pacientes, por lo que DCI podría estar empeorando esa respuesta ovárica (10).

Aquí es cuando se ve un problema para determinar que tratamiento sería mejor aplicar. Al hecho de que DCI pudiera causar un efecto negativo, se especuló que una mujer con SOP e hiperinsulinemia puede tener una epimerización acelerada de MI a DCI, causando una sobreproducción de DCI y, por tanto, una deficiencia de MI en el ovario. A este hecho se le considera como la “paradoja del DCI”. De este modo se plantea que solo MI tendría un efecto beneficioso sobre el ovario (12).

En varios estudios se vio que la calidad de los ovocitos y la respuesta ovárica empeoraron progresivamente cuanto mayor era la dosis de DCI empleada (10,12). Se sugiere que la suplementación por sí sola de DCI no sería recomendable, ya que afectaría de forma negativa a los ovarios y a la maduración de los ovocitos, y además de que al administrarse solo DCI este es incapaz de convertirse en MI, creándose así un déficit de este último en el organismo (12).

Por eso, muchos estudios han optado por solo administrar MI, ya que a partir de este se podría sintetizar DCI por la epimerasa. La dosis generalizada es de 4g al día, en una toma o bien en dos (2g en cada una)

para proporcionar una cobertura para todo el día (7,14,16,17,20–23). Además, este MI crea una mejora no tanto en la recuperación de ovocitos, como en la formación de ovocitos de mejor calidad (11).

La diferencia de tomar 4g en una única dosis a tomar 2g en dos veces, no está vinculada con una ventaja farmacocinética, sino solamente con la concentración máxima de este en el organismo pero sin tener en cuenta la variable del tiempo (14).

Efectos secundarios

Se propone el inositol como sustituto de otros fármacos comúnmente recetados para las mujeres con SOP, como lo era la metformina, troglitazona y pioglitazona, por diversas razones. La metformina es utilizada como un fármaco antidiabético y mejora la sensibilidad a la insulina, además de, la disfunción ovárica con anovulación consecutiva, ciclos menstruales irregulares y problemas de fertilidad. Pero este está asociado a diversos efectos adversos como náuseas, flatulencias, malestar abdominal y diarrea, dificultando de este modo el cumplimiento de su toma por parte de los pacientes en largos periodos de tiempo (7,12). Y también produce complicaciones metabólicas (3,5). En el caso de las tiazolidinedonas, otro fármaco que se suele usar en estos casos, puede llegar a provocar retención de líquidos, aumentos de peso corporal, enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio y cáncer de vejiga (5).

Otro de los fármacos que suelen recetar son las OCP, dando resultados satisfactorios, pero su gran problema es que no se pueden recetar a mujeres que quieren restaurar su ovulación para posteriormente quedarse embarazadas (5). Por otra parte, los OCP tras su uso prolongado en el tiempo (más de 6 meses) puede hacer que los niveles de homocisteína aumenten, así como el riesgo de tromboembolismo venoso (3).

Por otro lado, las OCP a pesar de provocar un aumento en el peso corporal y en el IMC, si se combina con MI, este último ayudara a amortiguar sus efectos negativos. Habrá una mejora en los efectos antiandrogénicas, controlando que no se produzca ese aumento de peso y mejorando el perfil metabólico. Además, si se incluyen modificaciones en el estilo de vida, será mucho más efectivo el tratamiento. Así que como esos tratamientos a largo plazo sí que pueden tener efectos adversos graves, se ha tratado de encontrar uno alternativo con efectos adversos menos graves o casi nulos (17).

Durante varios estudios, se recopiló información no solo sobre si era eficaz el inositol, sino también sobre los efectos secundarios que pudo llegar a producir. En ningún estudio se vio que esta molécula produjera efectos secundarios en su dosis estándar y en una combinación de MI y DCI con una proporción de 40:1, confirmándose de este modo, que su uso es mucho más seguro que el resto de fármacos comentados

anteriormente (3,5,7,18,20,23). Pero cuando se administran dosis muy altas de MI, como 20g al día, siendo esta dosis muy fuera de lo común, ya que la dosis habitual suele ser 4g al día. En este caso sí que se registraron efectos adversos gastrointestinales graves, provocando diarrea y náuseas, y cursando con problemas de inflamación en el tracto gastrointestinal, esto hace que disminuya su absorción y su biodisponibilidad (14). Y en dosis de 12g al día donde se han informado de efectos secundarios gastrointestinales leves. A pesar de esto, se considera que esta molécula de MI tiene un buen perfil de seguridad (7).

Indicaciones y contraindicaciones del uso de inositol en otras patologías

El uso terapéutico que se le puede dar a MI y DCI, no es únicamente para mujeres con SOP, sino que también puede ser de utilidad para personas con trastornos metabólicos relacionados con RI, como el síndrome metabólico y diabetes gestacional (cuando haya RI). Esto es debido a la acción sensibilizadora de insulina por parte del inositol (8,9,12,18). Y, además, tanto la enfermedad de SOP como la diabetes tienen un mal funcionamiento de la señal metabólica de la insulina (8).

En cambio, no se ha detectado en ningún estudio su contraindicación en otro tipo de enfermedades concretas. Siempre a exclusión de los problemas a nivel digestivo que puede causar la toma de altas dosis de estos.

Inositol en los alimentos

Los compuestos de inositol, tanto MI como DCI, se pueden encontrar fácilmente en la naturaleza. Principalmente están presentes en alimentos de origen vegetal como frutas, legumbres, semillas..., y en cantidades más bajas en alimentos de origen animal (26).

El MI se encuentra en grandes cantidades en frutas como el melón “catalupo” y las frutas cítricas como el kiwi, el pomelo, la naranja, ... exceptuando el limón. También en los frutos secos se encuentra en grandes cantidades, sobre todo en las nueces. Respecto a los vegetales, este se puede encontrar en gran cantidad en las judías verdes y alcachofas, a pesar de que en el resto de alimentos de este grupo su cantidad sea muy pobre en MI. En cambio, en el grupo de las legumbres sí que se observa una gran proporción de este, como en los frijoles o los guisantes. En el grupo de cereales, se encuentra en altas cantidades en los panes hechos artesanalmente, en comparación con otros más industriales y sobre todo ultraprocesados como galletas, muffins, cereales de desayuno o pan blanco. Además, los productos de pasta y arroz tampoco tendrían suficientes cantidades de MI. Parece ser que el café soluble tiene también grandes cantidades, respecto al café normal. En el caso de la miel, esta posee altas cantidades por gramo, pero sería necesario consumir

mucha de esta miel. Y, por último, los alimentos que menos contenido en MI tienen sería la leche de vaca, los huevos, el pescado y la carne, a excepción del hígado (tabla 2 y 3).

El DCI se puede encontrar en gran cantidad en los zumos cítricos, destacando el de mandarina. En los frutos secos, al igual que ocurría con el MI, también se encuentra en grandes cantidades, como en los piñones. En el grupo de las legumbres, destacaría la soja y en el de los cereales el salvado de trigo negro. Además, en la miel también habría una gran proporción de MI, al igual que en el vino, pero para obtener una cantidad adecuada de este, haría falta raciones muy grandes de esos alimentos. Y, por último, están los vegetales, donde destacarían por su gran contenido la lechuga, alcachofa, endivia, achicoria y escarola (tabla 2).

Un factor a tener en cuenta, es que los inosítoles son unas sustancias muy estables al calor, a ácidos y a álcalis. Son muy polares, hidrófilos y muy poco o nada volátiles (26). Por tanto, al tener estas cualidades, cuando a un alimento se le aplica un procesamiento, como un envasado o un congelamiento, se observa que las cantidades de inositol varían. Por ejemplo, en las alcachofas congeladas y las judías verdes envasadas, respecto al alimentos en forma fresca (27).

Dieta, alimentos y suplementos beneficiosos en el tratamiento de SOP

Se han revisado unos 12 posibles tratamientos co-ayudantes y 21 artículos para mejorar la sintomatología de las mujeres que padecen SOP. Desde tipos de dietas hasta la suplementación de nutrientes (tabla 4). Siendo el número total de artículos revisados en esta revisión bibliográfica de 47, donde hay artículos desde estudios sobre la eficacia del inositol en SOP hasta artículos que tratan de otro tipo de suplementos nutricionales con efectos positivos sobre estas mujeres, además de otros que han resultado interesantes incluirlos en esta revisión.

Dieta hipocalórica y con bajo IG

Hay varias formulaciones de dietas posibles para el tratamiento de SOP. Una de ellas sería una dieta hipocalórica y de bajo IG (una dieta con bajo IG se caracteriza por alimentos que no causan un aumento de azúcar en la sangre, previniendo así el aumento posterior de insulina), como, por ejemplo, con una reducción de 600kcal respecto al gasto energético total calculado específicamente a cada paciente. Y la distribución de las comidas sería 5 porciones de hidratos de carbono al día (45-50%), 1 porción de carne y 2 de productos lácteos al día (20%), y de grasa 2 porciones al día (30-35%). Algún ejemplo de los alimentos recomendados en cada grupo de macronutrientes sería, para hidratos de carbono avena, pan integral de centeno, arroz y pasta integral; para proteínas huevos, carne magra sin piel como pavo o pollo, de pescado lenguado, salmón, de lácteos, leche semidesnatada y yogur natural, y de legumbre soja, lentejas rojas y guisantes; y por último

para grasas aceite de oliva en crudo, aguacate, semillas, frutos secos. Además de frutas y verduras. Y sobre las técnicas de cocinado, se recomienda el estofado, asado, cocción en agua y al vapor (28,29,30).

Además de una dieta pautada, también son importantes las clases de educación nutricional, asesoramiento dietético y talleres de cocina (29). A todo esto, hay que añadirle la recomendación de realizar ejercicio físico, como mínimo 3 horas semanales (28).

Las características de este tipo de dieta ofrecieron cambios estadísticamente significativos, disminuye el peso, la grasa visceral, el IMC, la circunferencia cintura-cadera (28,29). Y en los parámetros lipídicos, disminuyeron los TGL, LDL y colesterol total, pero no aumento de forma significativa HDL (28). También disminuye significativamente el índice glucémico, la carga glucémica y los carbohidratos disponibles, mejorando la RI y el metabolismo de la glucosa en personas que siguen una dieta hipocalórica y con bajo IG (29,30). Además, con este tipo de dieta se produce una mejora en la regulación del ciclo menstrual (28,30) y mejora el hirsutismo, y también disminuye significativamente la aparición de acné (30). Por otro lado, en una dieta con bajo IG, tanto la testosterona como SHBG no cambio tras la intervención dietética (29), pero si combinas una dieta con un IG bajo e hipocalórica, se observa una reducción significativa en la testosterona total, FAI y un aumento en SHBG, mejorando por tanto, el hiperandrogenismo (30).

Se teoriza que las mujeres con SOP tienen más problemas y dificultades para perder peso respecto a mujeres sanas sin SOP. Por tanto, este tipo de intervenciones dietéticas pueden ser menos efectivas en ellas (30). De este modo, tras registros de ingestas de alimentos, se vio que las mujeres con SOP eran más propensas a seguir una dieta poco saludable, con gran cantidad de carbohidratos simples, SFA y PUFA w6, y además de consumir en menor cantidad carbohidratos complejos, fibra, MUFA y PUFA w3, contribuyendo así a empeorar la enfermedad (31).

Dieta antiinflamatoria de bajo IG

Otro tipo de dieta recomendable sería una dieta antiinflamatoria de baja carga glucémica y con rasgos mediterráneos (31,32). Antiinflamatoria porque la inflamación se considera partícipe de la disfunción endotelial y la arterioesclerosis, estimulando la producción de andrógenos ováricos y aumentando la adiposidad abdominal (32). Es una dieta con bajo contenido energético, baja en grasas, sobre todo las saturadas, bajo contenido en azúcar agregado y primando el consumo de hidratos complejos. Y también con un contenido moderado de fibra. Además, para controlar la cantidad de glucosa en sangre, se recomiendan comidas pequeñas y frecuentes. Se fomenta el consumo de legumbres, pescado, productos lácteos bajos en

grasa y el consumo de hierbas, especias, antioxidantes (31,32). También se recomienda la realización de actividad física. El diseño de la dieta sería 25% proteínas, 25% grasas y 50% carbohidratos (32).

Con esta dieta se vieron mejoras significativas en la composición corporal, hormonal, regulación menstrual, presión arterial, homeostasis de glucosa, dislipemia y PCR (32). Una PCR (proteína C reactiva) alta es un indicativo de que se ha producido una inflamación crónica. Esta está relacionada con un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular (33). Por tanto, hay cambios en el IMC, disminuye VFA, HOMA, CT, TGL, LDL y aumenta HDL. También, disminuye FAI y aumentan los niveles séricos de SHBG. Además, al disminuir varios marcadores inflamatorios, como PCR, esto indico una mejora de la inflamación (32). A su vez, al disminuir la inflamación, también hizo que mejorara la RI y el hiperandrogenismo (31).

Dieta alta en proteínas

Una dieta alta en proteínas con más del 20% en el gasto energético diario, consigue una reducción significativa del peso corporal. Además, se vio que reduce los síntomas de depresión y aumenta la autoestima de estas mujeres con SOP. Pero, en su efecto de pérdida de peso, no difiere mucho del resto de dietas convencionales con este mismo fin. En cambio, si se combina una dieta alta en proteínas con el consumo de alimentos con un bajo IG, se observa un aumento en la sensibilidad a la inulina y una disminución en la concentración de PCR, en comparación con una dieta convencional. Además de una disminución significativa del CT, LDL, TGL, de la glucosa en ayunas y de los andrógenos (testosterona sérica y FAI) (34).

Después de revisar varias dietas diferentes, se recomienda como tratamiento de primera línea del SOP el manejo del estilo de vida, pero la composición dietética óptima no está clara (32). Lo que sí que está claro es que la pérdida de peso mejoró la presencia de SOP independientemente de la composición de la dieta (29,32). Por tanto, como núcleo de tratamiento no farmacológico en mujeres con SOP, debería de ser cualquier intervención dietética que mejore sus hábitos alimentarios y que a su vez, conduzca a una reducción del peso corporal (28,34). Teniendo siempre en cuenta que en una mujer con SOP y con una grasa corporal normal (<25%), sería inútil aplicarle una dieta de pérdida de peso (28).

Actividad física y dieta

El ejercicio físico junto con una dieta es el componente ideal para conseguir una modificación en el estilo de vida. Las mujeres con SOP tienden a tener un estilo de vida más sedentario que el resto de mujeres sanas, lo que promueve aún más el desarrollo de la obesidad en ellas. Por tanto, este sería un buen método no farmacológico para su tratamiento (34). También se ha visto que aplicando simplemente una dieta

restringida en energía con ejercicio físico o no, mejora los beneficios percibidos, como sería esa reducción de peso, y por tanto, a su vez, mejora las condiciones para empezar a hacer ejercicio (35), ya que la actividad física es recomendable realizarla una vez se haya reducido algo de peso corporal (34).

La realización de actividad física regular mejora el perfil lipídico, disminuyendo los TGL y aumentando HDL. También se produce una disminución de la presión arterial. Para conseguir estos resultados es necesario realizar 150 minutos a la semana de ejercicio y alcanzando entre el 50-70% de la frecuencia cardíaca máxima (34).

Cinnamomum zeylanicum (canela)

Al analizar de forma específica ciertos alimentos como la canela, se ha visto que, si se administra en forma de suplemento, 500mg por cápsula y un total de 3 cápsulas al día, ofrece grandes mejoras significativas. *Cinnamomum zeylanicum* se obtiene de la corteza interior seca de los árboles de la familia Lauraceae (36,37). Contiene componentes como polifenoles y flavonoides que actúan eliminando los radicales libres, tendiendo así propiedades antioxidantes. Este estrés oxidativo que resulta, induce a un entorno de inflamación, favoreciendo la RI, y contribuyendo a su vez al hiperandrogenismo, dislipemia e hipertensión. Este estrés oxidativo es común que sea alto en mujeres con SOP en comparación con mujeres sanas. Por tanto, se ha barajado el posible beneficio que la canela aportaría a estas mujeres. Además, aparte de que la canela es antioxidante y por tanto, antiinflamatoria, también posee propiedades como antihiperlipidemia (37).

La canela disminuyó significativamente la glucemia en suero y en ayunas, la insulina, HOMA-RI (36), el colesterol, CT y LDL, y aumento HDL (36,37). También disminuye TGL y el IMC (36). Además, no se ha detectado ningún efecto secundario (36,37). Por otro lado, estos resultados obtenidos, pueden no ser aplicables a pacientes con SOP de bajo peso o peso normal y/o también a otra dosis de canela (36).

Allium fistulosum (cebolla)

Respecto al uso de una cebolla galesa, específicamente *Allium fistulosum*, se usó su extracto de raíz en un estudio con ratas inducidas con letrozol para causarles ciertas características en SOP, como un desequilibrio hormonal y alteración ovárica. Letrozol es un inhibidor de la aromatasas no esteroideo que suprime la biosíntesis de estrógenos, como ocurriría en SOP. Los resultados que se obtuvieron fueron favorables, se restauró el ciclo menstrual, se redujeron los quistes ováricos y mejoró el crecimiento del folículo ovárico. A pesar de los buenos resultados que se obtuvieron, no se puede subestimar la efectividad del extracto de *fistulosum* en la recuperación de los niveles hormonales alterados por SOP (38).

Isoflavonas de soja

Como último alimento particular con beneficios sobre SOP estaría la soja. La soja contiene una fuente importante de fitoestrógenos, entre los que se incluyen las isoflavonas. Las isoflavonas poseen acciones beneficiosas en muchas afecciones dependientes de hormonas. Por tanto, en un estudio con ratas se les administro letrozol para inducirles SOP, y posteriormente, se utilizaron las isoflavonas de soja, entre 50-100mg/kg, para revertirles esta situación. Tras aplicarles el tratamiento, se observó una disminución en el aumento de peso corporal y también hubo una mejoría en la actividad de la aromatasa, disminuyendo la testosterona y mejorando el desarrollo folicular (39).

Ácidos grasos poliinsaturados: w3

En el caso de suplementos de nutrientes, como los PUFA, estos presentan propiedades antiarrítmicas, anticoagulante, antiesclerótica y antiinflamatoria, y mejora la función endotelial vascular. De forma particular, se ha demostrado que la suplementación con w3 puede aliviar los síntomas de SOP y regular la menstruación (34). Además, tiene efectos protectores sobre la enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico. Tras el consumo de w3 con EPA y DHA (suplemento de 3 cápsulas de w3 con 180mg de EPA y 120mg de DHA, al día), se obtuvieron varias mejoras. Muestra un efecto positivo sobre la adiponectina (es una adipocina que mejora la sensibilidad a la insulina y tiene efecto antiinflamatorio) (34,40), la concentración de LH, la relación cintura/cadera, y LH/FSH (40). Además de, una mejora en los TGL, CT y LDL, también aumenta la concentración de SHBG y disminuye FAI (34). Por el contrario, no hay diferencias en el IMC, FSH, prolactina y visfatina (es una adipocina que imita el efecto de la insulina y, por tanto, está relacionada con la RI) (40). Las principales fuentes de ácidos grasos w3 son los aceites vegetales y marinos, como pescado, aceite de pescado, aceite de linaza y aceite de camelina (34,40).

Vitamina D

La suplementación de vitamina D en mujeres con deficiencia de esta vitamina con SOP podría mejorar ciertas características de este síndrome (41). Entre el 67-85% de las mujeres con este síndrome tienen los niveles de vitamina D insuficientes (42). Estas mujeres con SOP tienen mayores niveles de VEGF en suero y/o líquido folicular, lo que contribuye a un aumento del riesgo del SHO en estas personas. Por tanto, una suplementación con vitamina D, en mujeres con deficiencia de vitamina D (niveles séricos de 25 hidroxivitamina D inferiores a 20ng/ml), disminuirían los niveles de VEGF y del mismo modo, mejorarían las manifestaciones clínicas características de SOP. Mejoraría la presión arterial, la RI, los TGL, los intervalos intermenstruales (41), la testosterona total y el hirsutismo (41,43). Además de, disminuir PCR, FAI, aumentar SHBG y mejorar la capacidad antioxidante total (43), y también disminuye significativamente la concentración de glucosa en sangre y el valor HOMA-RI (42). Por otro lado, hay que tener en cuenta que

los cambios estacionales y la exposición al sol de la piel, pueden influir en la producción de vitamina D3 por parte de nuestro organismo (41).

Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que proporcionan beneficios para la salud a través de la microbiota intestinal del huésped. El microorganismo coloniza el tracto gastrointestinal, y una vez ahí, ya puede ejercer sus funciones de promoción de la salud (44). Tras una ingesta de suplementos probióticos y su producción de ácidos grasos de cadena corta, este hecho, afecto a los perfiles metabólicos, a los biomarcadores de inflamación y al estrés oxidativo. De este modo, se vio un aumento significativo de SHBG, la capacidad antioxidante total en plasma, y una disminución significativa de testosterona total en suero y PCR (45).

Las mujeres con SOP presentan un desequilibrio en la microbiota intestinal, siendo abundante en el tracto intestinal de estos pacientes microorganismos como, *Parabacteroides* y *Clostridium*, en cambio, faltaban otros beneficiosos para la salud como, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bifidobacterium* que sí que estaban presentes en mujeres sanas. Por tanto, se optó por usar como tratamiento en estos pacientes, una cepa probiótica llamada *Bifidobacterium lactis* V9 para compensar ese desequilibrio y poder obtener parte de los beneficios que puede aportar. Al aumentar el número de estas bacterias en el intestino, aumento el nivel de hormonas sexuales y la producción de ácidos grasos de cadena corta que ayudan a reducir la inflamación y la RI en el síndrome. Además de, disminuir significativamente LH y FSH (44).

Los probióticos ayudan a mejorar la secreción hormonal, ayudándose a través de la reconstrucción del microbioma intestinal, la mejora de la digestión y de la absorción de nutrientes de la dieta, y la alteración del eje intestino-cerebro (44).

Salud mental: vitamina D y probióticos

Los trastornos de salud mental son comunes en pacientes con SOP, en particular el trastorno depresivo moderado y grave, donde hasta el 78% de las mujeres que padecen SOP pueden desarrollarlo. Consiste en un desequilibrio del estado de ánimo, que se manifiesta en forma de ansiedad, irritación o tristeza (34). Además, su calidad de vida puede verse comprometida, debido a problemas como el hirsutismo, irregularidad menstrual y acné (33). En concreto, estas mujeres pueden sentir que debido a los síntomas que produce el hiperandrogenismo, se consideren “menos femeninas” y menos atractivas, al igual que un exceso de peso y el hirsutismo puede afectarles en su calidad de vida (34).

La administración de vitamina D junto a probióticos tiene efectos beneficiosos sobre los parámetros de salud mental (depresión, ansiedad, estrés), el hirsutismo, disminuye la testosterona total en suero, tiene efectos antiinflamatorios (disminuye PCR) y antioxidantes. Esto dos compuestos juntos hacen que, por un lado, los probióticos produzcan efectos sinérgicos con la vitamina D, y por otro, esto hace mejorar la expresión de los receptores de esa vitamina D (33).

Además de la terapia anteriormente comentada, sería más importante a tener en consideración una psicoterapia que estuviera dirigida a mejorar el estado de ánimo y reducir la ansiedad y depresión, sin olvidarse de trabajar las emociones sobre la apariencia y el peso corporal, y junto con una modificación en los hábitos alimentarios (34)

Productos finales de glicación avanzada

Son moléculas reactivas que se forman por reacciones no enzimáticas de azúcares con proteínas, ácidos nucleicos y lípidos (46). Estas moléculas se forman endógenamente durante el envejecimiento del cuerpo y en condiciones de hiperglucemia y estrés oxidativo (47), o exógenamente donde las fuentes de AGE se pueden encontrar en el tabaco y en ciertos alimentos, donde los incorporamos directamente a nuestro organismo (46,47).

Los alimentos crudos de origen animal son la principal fuente de AGE, al igual que se puede encontrar en grandes cantidades en la comida rápida cocinada. Además, si se aplica un tratamiento térmico, se acelera la formación de AGE. Esto ocurre tras una reacción no enzimática del grupo carbonilo de los carbohidratos con el grupo amino que esté libre de las proteínas, esta reacción de glucoxidación se llama pardeamiento o reacción de Maillard (46). Los métodos de cocinado que originan una mayor cantidad de AGE son cocinados a altas temperaturas y con una corta duración, como asar a la parrilla, freír y hornear. Por el contrario, los métodos de cocina con una baja temperatura durante largos periodos de tiempo y en presencia de agua, como ebullición, vaporización, estofado, contienen menores cantidades de AGE (47). Por otro lado, los alimentos que contienen un alto contenido en AGE son los productos azucarados como los dulces, las galletas y los refrescos; los altamente procesados como carnes y quesos; y las grasas como la mantequilla y los alimentos fritos. Y los que tienen menor contenido en AGE son las frutas y verduras, mariscos, granos integrales, pan y la leche baja en grasa (46,47).

Los AGE están implicados en la patogénesis de varios trastornos, como las complicaciones diabéticas, insuficiencia renal, reproducción femenina, trastornos hepáticos, enfermedades neurodegenerativas y oculares y, por último, el cáncer (47).

Cuando hay una interacción entre AGE y RAGE, esto activa la expresión proinflamatoria y oxidativa (46,47). La expresión de este receptor se encuentra en varios tejidos del cuerpo, como, por ejemplo, pulmón, corazón, la pared de los vasos sanguíneos, músculos esqueléticos, pero en pacientes con SOP sobretodo se encuentra elevado en el tejido ovárico (46).

Además, está sRAGE que se une a AGE para que estos no interactúen con RAGE, de este modo, evita ese daño tisular que provocan los AGE, por tanto, actúa como protector hacia los AGE. La concentración de sRAGE se correlaciona positivamente con la calidad y maduración de los embriones, y con el éxito de la fertilización in vitro (46).

El consumo de una dieta con bajo contenido en AGE mejora la RI y reduce los niveles de insulina en plasma, disminuyen los marcadores inflamatorios y el peso (46,47). Por el contrario, un alto contenido en AGE se relaciona con la RI y con disfunción ovulatoria (46).

Por otro lado, una disminución de la masa grasa y del tamaño del adipocito (menor peso corporal y epidérmico) se asoció con la deficiencia de RAGE. Además, después de esto, sRAGE aumentaría de forma significativa (46).

Una de las cosas que también se ha visto, es que la vitamina D ha demostrado actuar aumentando los niveles de sRAGE y reduciendo los de RAGE, y que a su vez ha disminuido su deposición de AGE (46).

Por tanto, una dieta reducida en AGE tiene grandes efectos favorables sobre los perfiles metabólicos y hormonales, al igual que en la función ovárica de mujeres con SOP (46,47).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como limitaciones en este estudio cabe mencionar que en muchos de ellos no se indica específicamente que tipo de estudio era, pero en alguno sí, son estudios clínicos prospectivos o retrospectivos, estudios piloto, ensayos clínicos o estudio observacional, y hasta incluso alguna revisión y una revisión sistemática junto con un metaanálisis (tabla 1 y 4). La duración de los estudios que traban sobre la eficacia del inositol está entre 3 y 6 meses, dependiendo del estudio (tabla 1). En cambio, en el apartado sobre otros suplementos o dieta, estaría entre 2 semanas y 6 meses, dependiendo también del estudio, además, en los estudios de menor duración fueron realizados y probados en ratas, no en personas (tabla 4). Sobre Los grupos de edades, estos son muy variados, desde niñas de 13 años hasta mujeres de 45 años, y respecto a su IMC, este muchas veces no se indicaba y en las veces que sí, eran grupos de personas con IMC superiores a 25kg/m² (tabla 1 y 4).

Po último, hay varias cosas que tienen en común todos estos estudios y es que se necesita un mayor número de pacientes y periodos de tiempo más largos en las investigaciones, además de, una mayor significación estadística para poder confirmar resultados posteriores al tratamiento.

CONCLUSIONES

Tras la búsqueda de varios estudios diferentes que tratan sobre un mismo tema en común, que es ayudar a mujeres con SOP a sobrellevar mejor su estado patológico, y se ha visto que el suplemento de inositol es muy efectivo cuando se trata de administrarlo como único tratamiento en estas mujeres. Mejoran sus parámetros metabólicos, hormonales, su perfil lipídico y sobre todo a nivel reproductivo, estas mujeres presentan mayores tasas de ovulación, con ciclos menstruales regulados y, además, ovocitos con una mejor calidad. Esto a su vez, provoca mayor probabilidad de presentar un embarazo con éxito. A esto hay que sumarle que la recomendación de la proporción de MI y DCI debería de ser 40:1, igual que la fisiológica de una mujer sana, y/o solo usar 2g de MI al día, y que en estas dosis no causan ningún efecto secundario en los pacientes.

Al comprobar cuál era la cantidad de inositol presente en los alimentos, se observa que hay algunos con grandes cantidades, pero sigue siendo más alta la recomendación de inositol en forma de suplemento, que la cantidad de inositol que nos puede ofrecer un alimento. Por tanto, una ingesta de alimentos con alta cantidad de inositol seguiría sin poder asegurarnos que hemos alcanzado esa dosis recomendada, necesitando así más artículos que respalden la idea de que solo con una dieta rica en inositol podría ser suficiente para que actuara como único tratamiento en estas mujeres.

Por otra parte, respecto a otros tipos de tratamientos dietético, donde más se ha visto ese efecto positivo con evidencia significativa ha sido en dietas hipocalóricas (solo si el paciente tiene sobrepeso u obesidad) y siempre con alimentos saludables, de calidad y mínimamente procesados, junto con técnicas de cocinado saludables.

ANEXOS

Tabla 1

Autores	País donde se hizo el estudio	Diseño del estudio	Duración	Edad (años)	IMC (kg/m²)	Administración/dosis	Resultados
Januszewski et al. (2019) (15)	Polonia	Estudio clínico prospectivo	6 meses	No indicado	No indicado	-1,1g de inositol en dos tabletas al día: MI y DCI (10:1) + 400µg ácido fólico, 1000UI vitamina D, 1,4mg vitamina B6, 6mg vitamina B5 y 2,5 µg vitamina B12, diariamente. -Recomendaciones para la modificación del estilo de vida. Total de sujetos: 70 mujeres con SOP.	-Reducción significativa del peso corporal, TF, FSH, LH y la concentración plasmática de insulina. -Aumento significativo de la concentración plasmática de SHBG. -Mejora en las afecciones de la piel.
Nordio et al. (2019) (5)	Roma (Italia)	No indicado	3 meses	18-45	No indicado	7 grupos con 8 pacientes cada uno. Todos tomaron 2g MI + DCI en diferentes proporciones (20:1; 40:1; 80:1; 0:1; 1:3,5; 2,5:1; 5:1), dos veces al día. Total de sujetos: 56	-Se obtuvieron mejores resultados en 20:1; 40:1 y 80:1, respecto a otras proporciones con valores de DCI más altos. -En 20:1; 40:1 y 80:1, se restauró la ovulación con un aumento en los niveles de progesterona. -En todos disminuyó LH, pero significativamente en 40:1 y 80:1, y aumento SHBG y E, pero significativamente en 40:1. -Mejor resultado en 40:1 sobre TF respecto al resto. -Se redujo HOMA por igual en todos. -Mejoró la insulina basal y postprandial en todos. -No hubo cambios en el IMC, ni en FSH.

Autores	País donde se hizo el estudio	Diseño del estudio	Duración	Edad (años)	IMC (kg/m²)	Administración/dosis	Resultados
Benelli et al. (2016) (3)	Pisa (Italia)	No indicado	6 meses	No indicado	>30	<p>-Grupo 1: n= 21. 550mg MI + 13,8mg DCI + 200µg ácido fólico (Inofolic combi), dos veces al día. Proporción de MI: DCI, 40:1.</p> <p>-Grupo 2: n= 25. Placebo, 200µg ácido fólico, dos veces al día.</p> <p>Total de sujetos: 46</p>	<p>-Disminución de LH y TF, ayudando a regular el hiperandrogenismo, el índice HOMA y la insulina en ayunas.</p> <p>-Aumento E y SHBG, provocando una restauración de la capacidad de ovulación.</p> <p>-No se modificó en ningún grupo: IMC, FSH, androstenediona, DHEAS y glucosa en ayunas.</p> <p>Por tanto:</p> <p>-Reequilibrio de los perfiles endocrinos y metabólicos.</p> <p>-Mejora de la RI y de la función ovulatoria.</p>
Le Donne et al. (2019) (16)	Messina (Italia)	No indicado	6 meses	16-45	≥ 25	<p>-Grupo 1: n= 21. Solo dieta.</p> <p>-Grupo 2: n= 10. Dieta + 4g MI + 400µg ácido fólico/día.</p> <p>-Grupo 3: n=13. Dieta + 1,1g MI + 27,6mg DCI + 400µg ácido fólico/día.</p> <p>Dieta equilibrada y regular + actividad física.</p> <p>Dieta de 1200 kcal (25% grasas, 15-18% proteínas y 57-60% hidratos). Se recomendaron también alimentos de bajo IG.</p> <p>Total de sujetos: 43 mujeres con SOP.</p>	<p>-Disminuyeron significativamente en todos los grupos, peso corporal, IMC, cintura y cadera.</p> <p>-Disminuyo en todos los grupos la masa grasa y aumentó la masa magra en el grupo 2 y 3 (pero fue más notorio en el 3)</p> <p>-En todos los pacientes del grupo 3 se restauró la regularidad menstrual (100%).</p>

Autores	País donde se hizo el estudio	Diseño del estudio	Duración	Edad (años)	IMC (kg/m²)	Administración/dosis	Resultados
Salehpour et al. (2016) (20)	Tehran (Irán)	Estudio piloto	3 meses	30-40	No indicado	-2g MI + 200 µg ácido fólico (Infolic). -No recibieron ningún consejo sobre dieta o modificación del estilo de vida. Total de sujetos: 50 mujeres iraníes con SOP	-Mejora de la sensibilidad a la insulina. Disminución de la glucosa en ayunas y del índice HOMA. -Reducción del colesterol, LDL y homocisteína. -Reducción de la presión arterial y de los niveles de homocisteína. Resultados significativos en todos sujetos, tanto en parámetros hormonales como metabólicos. Eficacia en el perfil lipídico y cardiovascular. -60,5% de mujeres restauraron su ciclo menstrual después del tratamiento. -3 mujeres quedaron embarazadas. -No hubo diferencias en los niveles de HDL y de TGL. -No se vio modificado el IMC.
Wdowiak (2016) (21)	Lublin (Polonia)	Estudio retrospectivo	3 meses antes de ICSI	27-35	No indicado	-Grupo 1: 400µg ácido fólico. Grupo control. n=60 -Grupo 2: 4g MI + 400µg ácido fólico (Inofolic). n=52. -Grupo 3: sujetos sanos. n= 105. Total de sujetos: 217 mujeres, de las cuales 112 tenían SOP.	-En el grupo 1 se obtuvo un 20% de embarazos. Correlación negativa de E, correlación positiva de progesterona. -En el grupo 2, 34,62% de embarazos. Correlación negativa de progesterona. MI aumenta el desarrollo embrionario y la actividad de SOD en el líquido folicular. No se modificó la actividad de CAT en el líquido folicular. Produce niveles más altos de E en comparación con el grupo no tratado. -En el grupo 3: correlación negativa de progesterona.

Autores	País donde se hizo el estudio	Diseño del estudio	Duración	Edad (años)	IMC (kg/m²)	Administración/dosis	Resultados
Pkhaladze et al. (2016) (17)	Georgia	Estudio prospectivo y abierto	3 meses	13-19	Unos 15 pacientes tenían un IMC > 25 (5 en cada grupo)	<p>-Grupo 1: n= 20. OCP.</p> <p>-Grupo 2: n= 20. 2g MI + 200mg ácido fólico, dos veces al día (Inofolic)</p> <p>-Grupo 3: n= 21. Ambos tratamientos combinados.</p> <p>Se recomendó un estilo de vida saludable, con una ingesta reducida de carbohidratos y ejercicio suave.</p> <p>Total de sujetos: 61</p>	<p>-Grupo 1: aumento IMC, peso y SHBG de forma significativa, y disminuyo AMH.</p> <p>-Grupo 2: disminuyo IMC, peso y FH, y, por tanto, la actividad androgénica. Buenos resultados en el control de parámetros metabólicos, de glucosa, péptico C, insulina y HOMA-IR.</p> <p>-Grupo 3: no cambio IMC y peso, disminuyo DHEA-S, TT y FT de forma significativa. Aumento SHBG significativamente y AMH disminuyo. El perfil metabólico mejoró. PRL no cambio en ningún momento y en ningún grupo, LH disminuyo en todos grupos (menos en el grupo 2),</p>
Pintaudi et al. (2016) (18)	Milán (Italia)	Estudio piloto	3 meses	≥18	No indicado	<p>-550mg MI + 13,8mg DCI + 400µg ácido fólico, dos veces al día.</p> <p>Más los medicamentos de cada paciente para reducir la glucosa.</p> <p>-Se aconsejó: dieta hipocalórica y de bajo IG, y actividad física estándar.</p> <p>Total de sujetos: 20 sujetos (mujeres y hombres)</p>	<p>-Bajaron los niveles de glucosa en sangre en ayunas y los niveles de HbA1.</p> <p>-No diferencias significativas en: presión arterial, perfil lipídico e IMC.</p> <p>-Estrategia efectiva y segura para mejorar el control glucémico en la diabetes Mellitus tipo II.</p>

Autores	País donde se hizo el estudio	Diseño del estudio	Duración	Edad (años)	IMC (kg/m²)	Administración/dosis	Resultados
Lesoine y Regidor. (2016) (22)	Múnich (Alemania)	No indicado	2 meses antes de comenzar el protocolo de FIV	<40	No indicado	2 grupos de 15 pacientes: -Grupo 1: placebo -Grupo 2: 4g MI/día+ 400µg ácido fólico/día. Total de sujetos: 29 mujeres con SOP.	En el grupo 2, con MI: -Más embriones de calidad. -Menor uso de unidades de FDH usadas. -Menos días de estimulación. Por tanto, respuesta más rápida de los folículos ováricos a la estimulación con FSH. -Mejor tasa de fertilización. -Menor número de ovocitos recuperados.
Regidor y Schindler. (2016) (7)	Alemania	Estudio observacional (con un cuestionario estandarizado)	12 semanas	No indicado	No indicado	2g MI + 200µg ácido fólico, dos veces al día. Total de sujetos: 3602 mujeres infértiles	-2520 de estas mujeres restauraron su ovulación (70%). -Hubo 545 embarazos (15,1%). -El nivel de testosterona bajo y el de progesterona subió. -Al evaluar a un subgrupo de 32 mujeres, se vio una mejora significativa de los niveles de andrógenos y un aumento los de progesterona.

Autores	País donde se hizo el estudio	Diseño del estudio	Duración	Edad (años)	IMC (kg/m²)	Administración/dosis	Resultados
Troisi et al. (2019) (19)	Baronissi (Italia)	Ensayo clínico	3 meses	18-35	Sobrepeso-Obesidad (IMC > 25)	1,75g MI + 0,25g DCI + 4g glucomanano (fibra soluble en agua, derivada de la raíz de konjac), al día. Total de sujetos: 15 sujetos con SOP y 15 sujetos control.	-El IMC disminuyó mucho en los sujetos con SOP, pero seguía siendo más alto al compararlo con los controles. -No cambiaron: los valores promedio de glucosa en sangre, insulina y HOMA-IR. -Mejoro la regularidad del ciclo menstrual y los síntomas clínicos. -Disminuyó el número de folículos antrales y el volumen de ovario. -El perfil metabólico no eran tan cercano a los de los controles.
Montanino Oliva et al. (2018) (23)	Roma (Italia)	Ensayo clínico	3 meses	20-35	No obesas	2g MI + 50mg α -LA, dos veces al día. En forma de polvos. Total de sujetos: 14 de 37 mujeres (tras un primer tratamiento con MI, solo 14 fueron resistentes a este, y por tanto, fueron incluidas en ese estudio).	-12 mujeres ovularon (86%). -Mejoraron los niveles plasmáticos de MI (se elevó un 32,4% más, respecto a la administración de MI solo), por lo que un aumento en la absorción de MI se asoció con la restauración de la ovulación. -Mejora del perfil hormonal y lipídico (CT, TGL, testosterona, testosterona libre, sulfato de deshidroepiandrosterona, SHBG, excepto la androstenediona).

Tabla 2

Cantidad de inositol por gramo de alimento (26)	Myo-inositol	D-chiro-inositol
Frutas	Altas cantidades en los cítricos, kiwi, melón “catalupo” 1,36-3,55 mg/g	Zumos cítricos Destaca el zumo de mandarina 1,08mg/g
Frutos secos	Cantidades superiores a 1mg/g	Alta cantidad, como por ejemplo los piñones
Legumbres	Cantidades superiores a 1mg/g Judías: 1,9mg/g	Alta cantidad en la soja: 3-7mg/g
Cereales	Cantidades superiores a 1mg/g	Alta cantidad en el salvado de arroz negro 3-7mg/g
Semillas	Cantidades superiores a 1mg/g	
Verdura	Baja cantidad Menos de 0,5mg/g	Familia de las Asteraceas, como lechuga, alcachofa, endivia, achicoria y escarola
Café soluble	Alta cantidad 22mg/g	
Miel	Miel de palma (jarabe de savia de la palmera Phoenix canariensis): 2,9- 8,4mg/g Miel de abeto: 1,1mg/g Miel de sauce: 2,2mg/g	Alta cantidad en miel de madroño: 2,9mg/g
Vino		Alta cantidad
Hígado	Concentración más alta comparado con el resto de productos cárnicos	
Leche de vaca	0,01-0,19mg/g	
Huevos	0,05-0,34mg/g	
Pescado	0,02-0,25mg/g	
Leche materna	Relativamente alta en comparación con las fórmulas infantiles: 0,33mg/ml	
Fórmulas infantiles	0,075mg/ml	

Tabla 3

Cantidad de MI por ración (27)	>200mg/ración	>100- 200mg/ración	>50-100mg/ración	<10mg/ración
Fruta	-Melón cantalupo -Naranja	-Pomelo -Pomelo envasado -Lima -Mora envasada -Mandarina envasada -Kiwi -Nectarina	-Mango -Ciruela seca -Cerezas negras envasadas -Melocotón -Melocotón seco -Pera -Sandía -Albaricoque envasado	-Manzanas cocidas -Papaya -Manzana roja -Uvas moradas -Uvas verdes envasadas -Guindas rojas envasadas -Cáscara de limón -Pasas secas -Ciruela roja -Salsa de arándanos -Ciruela amarilla
Zumo de frutas	-Concentrado congelado de pomelo -Concentrado congelado de naranja -De naranja envasado			-De limón natural -De néctar de melocotón envasado -Zumo de arándanos envasado

Veetales		-Judías verdes -Alcachofas -Frijoles congelados -Alcachofa envasada	-Frijoles verdes envasados -Frijoles verdes congelados -Berenjena -Berenjena envasada -Coles de Bruselas congeladas -Alcachofa congelada -Rerollo -Tallos de espárragos envasados -Chile banana -Calabaza -Acelgas -Jugo de tomate envasado -Pimiento verde -Judías verdes congeladas -Judías verdes envasadas -Tomate -Calabacín -Zanahoria envasada	-Mostaza envasada -Col morada -Setas -Espinacas -Espinacas congeladas -Nabo -Nabo envasado -Calabaza amarilla -Chili picante -Apio -Perejil -Zumo de zanahoria
----------	--	--	--	---

Vegetales con almidón	<ul style="list-style-type: none"> -Frijoles envasados -Frijoles secos -Nabo sueco envasado -Frijoles de color rojo oscuro envasados -Guisantes grandes envasados 	<ul style="list-style-type: none"> -Guisantes pequeños envasado -Frijoles verde lima envasados - Frijoles - Guisantes de ojos negros -Guisantes de ojos negros envasados 	<ul style="list-style-type: none"> -Guisantes y zanahoria congelados -Guisantes casco morado envasado -Patata blanca horneada -Calabaza envasada -Frijoles de soja secos -Guisantes pequeños verdes congelados -Guisantes pequeños verdes envasados -Calabaza bellota congelada -Frijoles azul marino envasados 	<ul style="list-style-type: none"> -Maíz amarillo de grano entero congelado -Remolacha -Remolacha envasada -Maíz en crema blanca envasada
Pan	<ul style="list-style-type: none"> -Pan de trigo, a la piedra 		<ul style="list-style-type: none"> -Pan de bollo de hamburguesa -Cereales de copos de salvado secos 	<ul style="list-style-type: none"> -Pan de maíz -Pan francés -Pan de trigo blanco molido
Bolleria				<ul style="list-style-type: none"> -Galletas -Gofre -Muffin -Tostadas francesas con huevo

Cereal				<ul style="list-style-type: none"> -Harina de almidón de trigo -Cereales de trigo rallado -Cereales de trigo en crema cocinado -Cereales de copos de salvado -Cereales de trigo hinchado -Cereales de cebada, cocinado -Galletas saladas -Obleas de vainilla -Galletas de soda
Productos de pasta				<ul style="list-style-type: none"> -Macarrones cocinados -Arroz instantáneo cocinado
Leche y derivados				<ul style="list-style-type: none"> -Suero de la leche -Leche condensada -Leche entera -Leche desnatada
Productos de origen animal		-Queso de hígado		<ul style="list-style-type: none"> -Carne (cerdo, ave de corral) -Quesos -Embutidos -Huevos -Pescado
Productos grasos		-Manteca de cacahuete	-Nueces	-Frutos secos
Otros				<ul style="list-style-type: none"> -Refrescos -Café

Tabla 4

Tipo de dieta, alimento o suplemento	Autores	País donde se hizo el estudio	Diseño del estudio	Duración	Edad (años) y n° sujetos	IMC (kg/m ²)	Características de la intervención	Resultados
<u>Dieta hipocalórica y con bajo IG</u>	Szczuko et al (2017) (28)	Polonia	No indicado	3 meses	17-38 (n= 24 mujeres)	No indicado	Dieta de 7 días + recomendaciones dietéticas para el cambio en el estilo de vida	-Disminuye: peso, grasa visceral, IMC, cintura-cadera -En los parámetros lipídicos disminuye: TGL, LDL, CT. -Mejora: la regulación del ciclo menstrual
	Wong JM et al (2015) (29)	EEUU	Ensayo controlado o aleatorizado	6 meses	13-21 (n= 19)	Sobrepeso -Obesidad	Educación nutricional, asesoramiento dietético y talleres de cocina	-Disminuye: peso, grasa visceral, IMC, cintura-cadera. Y también IG, carga glucémica y los carbohidratos disponibles, mejorando la RI y el metabolismo de la glucosa
	Shishegar et al (2019) (30)	Irán	Ensayo clínico aleatorizado	24 semanas	18-40 (n= 108; 50 con SOP y 58 sin SOP)	Sobrepeso -Obesidad	Listado de alimentos con alto IG a evitar, folleto estándar con una lista de intercambio de alimentos y capacitación en conducta alimentaria e instrucción por un dietista	-Disminuye: IG, carga glucémica y los carbohidratos disponibles. Además de la testosterona total y FAI -Aumenta SHBG -Mejora: la regulación del ciclo menstrual, el hirsutismo, el acné y el hiperandrogenismo.

Tipo de dieta, alimento o suplemento	Autores	País donde se hizo el estudio	Diseño del estudio	Duración	Edad (años) y n° sujetos	IMC (kg/m²)	Características de la intervención	Resultados
<u>Dieta antiinflamatoria de bajo IG</u>	Barrea et al (2019) (31)	Italia	Estudio observacional transversal	No indicado	18-40 (n= 224; 112 con SOP y 112 sanas-control)	De peso normal hasta obesidad	Intervención basada en la dieta mediterránea	-Disminuye la inflamación, lo que provoca una mejoría en la RI y en el hiperandrogenismo
	Salama et al (2015) (32)	Egipto	Ensayo cuasi-experimental	12 semanas	n= 100 con SOP	Sobrepeso -Obesidad	Dieta hipocalórica anti-inflamatoria y actividad física	-Disminuye: IMC, VFA, HOMA, FAI y PCR (mejorando la inflamación). Y respecto al perfil lipídico, también disminuye CT, TGL y LDL, y aumenta HDL -Aumentan los niveles séricos de SHBG -Mejora en la composición corporal, hormonal, regulación menstrual, presión arterial, dislipemia y PCR
<u>Dieta alta en proteínas</u>	Dutkowska et al (2019) (34)	Polonia	Revisión	---	---	---	Intervenciones no farmacológicas en mujeres con SOP, para reducir el peso y mejorar los trastornos metabólicos	-Disminuye el peso corporal, pero con una efectividad no muy diferente del resto de dietas con este mismo fin. -Disminuye los síntomas de la depresión y aumenta la autoestima -Dieta alta en proteínas y con bajo IG: aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye PCR -Disminuye también CT, LDL, TGL, la glucosa en ayunas y los andrógenos

Tipo de dieta, alimento o suplemento	Autores	País donde se hizo el estudio	Diseño del estudio	Duración	Edad (años) y n° sujetos	IMC (kg/m²)	Características de la intervención	Resultados
<u>Actividad física y dieta</u>	Dutkowska et al (2019) (34)	Polonia	Revisión	---	---	---	Intervenciones no farmacológicas en mujeres con SOP, para reducir el peso y mejorar los trastornos metabólicos	Con actividad física regular, mejora el perfil lipídico, disminuye TGL y aumenta HDL También disminuye la presión arterial
	Thomson et al (2016) (35)	Australia y Nueva Zelanda	Ensayo clínico	20 semanas	n= 43 con SOP	Sobrepeso -Obesidad	3 programas de estilo de vida: -Solo dieta, con alto contenido en proteínas e hipocalórica (n= 13) -Dieta (mismas características que la anterior) y ejercicio aeróbico (n= 11) -Dieta (mismas características que la anterior) y ejercicio combinado de resistencia aeróbica (n= 19)	La dieta mejora la reducción de peso, pero junto al ejercicio ayuda a conseguir una mejor modificación del estilo de vida. Además, las mujeres con SOP tienen un estilo de vida muy sedentario

Tipo de dieta, alimento o suplemento	Autores	País donde se hizo el estudio	Diseño del estudio	Duración	Edad (años) y n° sujetos	IMC (kg/m²)	Características de la intervención	Resultados
<u>Cinnamon zeylanicum</u> (canela)	Borzoei et al (2018) (36)	Irán	Ensayo clínico controlado o aleatorio	8 semanas	n= 84 con SOP; 42 con canela y 42 con placebo	Sobrepeso -Obesidad	3 cápsulas de canela al día. Cada una contiene 500 mg de canela o placebo	-Disminuye la glucemia, la insulina, HOMA-IR e IMC -En el perfil lipídico, disminuye colesterol, CT, TGL y LDL, y aumenta HDL
	Borzoei et al (2018) (37)	Irán	Ensayo clínico controlado o aleatorio	8 semanas	n= 84 con SOP; 42 con canela y 42 con placebo	IMC: 25-40	3 cápsulas de canela al día. Cada una contiene 500 mg de canela o placebo	-En el perfil lipídico, disminuye colesterol, CT y LDL, y aumenta HDL -Con propiedades antioxidantes, antiinflamatoria, antihiperlipidémica
<u>Allium fistulosum</u> (cebolla)	Lee et al (2018) (38)	Corea	No indicado	2 semanas	Ratas de 6 semanas de edad	No indicado	Usado en ratas inducidas a SOP por letrozol. Terapia a base de hierbas con extracto de las raíces de Allium fistulosum	Restauración del ciclo menstrual, reducción de quistes ováricos y mejora del crecimiento del folículo ovárico Pero no se puede decir que mejoren los niveles hormonales alterados por el síndrome
<u>Isoflavonas de soja</u>	Rajan et al (2017) (39)	India	No indicado	14 días	Ratas de 42–45 días de edad	No indicado	Usado en ratas inducidas a SOP por letrozol. Después se administraron isoflavonas de soja (50 y 100 mg / kg)	-Disminuye el peso corporal, la testosterona -Mejora la actividad de la aromataza y el desarrollo folicular

Tipo de dieta, alimento o suplemento	Autores	País donde se hizo el estudio	Diseño del estudio	Duración	Edad (años) y n° sujetos	IMC (kg/m²)	Características de la intervención	Resultados
<u>Ácidos grasos poliinsaturados: w3</u>	Nadjarzadeh et al (2015) (40)	Irán	Ensayo clínico aleatorizado	8 semanas	20-40 (n= 84 con SOP)	IMC: 25-40	3 cápsulas diarias de omega-3 (cada una contiene 180 mg de EPA y 120 mg de DHA) o de placebo (cada una con 1 g de parafina)	-w3: efectos protectores sobre la enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico. Efecto positivo sobre la adiponectin -Mejora la concentración de LH, cintura-cadera, LH/FSH
	Dutkowska et al (2019) (34)	Polonia	Revisión	---	---	---	Intervenciones no farmacológicas en mujeres con SOP, para reducir el peso y mejorar los trastornos metabólicos	-PUFA: propiedades antiarrítmicas, anticoagulante, antiesclerótica y antiinflamatoria. Mejora la función endotelial vascular. -w3: alivia los síntomas de SOP y regula la menstruación. Y efectos protectores sobre la enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico. Efecto positivo sobre la adiponectina. -Disminuye TGL, CT y LDL -Aumenta la concentración de SHBG y disminuye FAI

Tipo de dieta, alimento o suplemento	Autores	País donde se hizo el estudio	Diseño del estudio	Duración	Edad (años) y n° sujetos	IMC (kg/m²)	Características de la intervención	Resultados
<u>Vitamina D</u>	Iraní et al (2017) (41)	EEUU	Ensayo aleatorizado	8 semanas	18-38 (n= 93 con SOP; de esas, 68 con deficiencia vitamina D)	No indicado	Administration de 50,000 UI de VitD3 oral o placebo una vez por semana	-Disminuyen los niveles de VEGF y además, mejorarían las manifestaciones clínicas de SOP -Mejoraría la presión arterial, RI, TGL, TT, hirsutismo e intervalos intermenstruales
	Lagowska et al (2018) (42)	Polonia	Revisión sistemática y metaanálisis	---	11 estudios con un total de 601 mujeres	---	Búsqueda bibliográfica con ensayos controlados aleatorios Dosis de vitamina D, desde 1000 UI / día hasta 60,000 UI / semana	Disminuye la concentración de glucosa en sangre y el valor HOMA-RI
	Jamilian et al (2017) (43)	Irán	Ensayo aleatorizado	12 semanas	18-40 (n= 90 con SOP y RI. 30 en cada grupo).	Obesos	3 grupos, para ingerir: -4000 UI de vitamina + metformina D -1000 UI de vitamina + metformina D -Placebo + metformina	-Mejoraría la TT, el hirsutismo y su capacidad antioxidante -Disminuye PCR y FAI -Aumenta SHBG

Tipo de dieta, alimento o suplemento	Autores	País donde se hizo el estudio	Diseño del estudio	Duración	Edad (años) y n° sujetos	IMC (kg/m ²)	Características de la intervención	Resultados
<u>Probióticos</u>	Zhang et al (2019) (44)	China	Cohorte experimental	10 semanas	n=64. 2 grupos: 38 con SOP (22-38 años) y 26 sanos-control (23-30 años)	No indicado	Se evaluó el impacto de <i>Bifidobacterium lactis</i> V9 en el microbioma intestinal. Consumo de 10,6 log UFC de <i>Bifidobacterium lactis</i> V9 una vez al día	-Aumento el nivel de hormonas sexuales y la producción de ácidos grasos de cadena corta. Estos últimos, ayudan a reducir la inflamación y RI -Disminuye LH y FSH
	Karamali et al (2018) (45)	Irán	Ensayo aleatorizado	12 semanas	18-40 (n= 60; 30 en cada grupo)	No indicado	Toma de suplementos probióticos que contienen <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> y <i>Bifidobacterium bífido</i> (2×10^9 UFC / g cada uno) o placebo (almidón)	-Producción de ácidos grasos de cadena corta: mejora metabólica, inflamación y estrés oxidativo -Aumento de SHBG -Diminución de TT y PCR

Tipo de dieta, alimento o suplemento	Autores	País donde se hizo el estudio	Diseño del estudio	Duración	Edad (años) y n° sujetos	IMC (kg/m²)	Características de la intervención	Resultados
<u>Salud mental:</u> <u>vitamina D y probióticos</u>	Ostadmohammadi et al (2019) (33)	Irán	Ensayo aleatorizado	12 semanas	18-40 (n= 60 con SOP; 2 grupos de 30)	No indicado	-Toma de 50,000 UI de vitamina D cada 2 semanas y 8 × 10 ⁹ UFC / día de probiótico -Placebo	-Beneficios sobre parámetros de salud mental como depresión, ansiedad y estrés -Mejora el hirsutismo -Disminuye la TT -Efectos antiinflamatorios y antioxidantes
	Dutkowska et al (2019) (34)	Polonia	Revisión	---	---	---	Intervenciones no farmacológicas en mujeres con SOP, para reducir el peso y mejorar los trastornos metabólicos	Psicoterapia: mejora el estado de ánimo y reduce la ansiedad y depresión Se trabajan las emociones junto a modificaciones en el estilo de vida, para ayudar sobre la apariencia y el peso corporal

Tipo de dieta, alimento o suplemento	Autores	País donde se hizo el estudio	Diseño del estudio	Duración	Edad (años) y n° sujetos	IMC (kg/m²)	Características de la intervención	Resultados
<u>Productos finales de glicación avanzada</u>	Garg y Merhi (2015) (46)	EEUU	Revisión	---	---	---	Tras un procesamiento térmico y modificaciones en los alimentos, se producen los AGE en la dieta actuando como mediadores de las alteraciones metabólicas y reproductivas en PCOS	-Dieta con bajo contenido en AGE: mejora RI, reduce la insulina en plasma, los marcadores inflamatorios y el peso Mejora el perfil metabólico y hormonal, y a su vez la función ovárica -Dieta con alto contenido en AGE: RI y disfunción ovulatoria -Disminución de masa grasa y del tamaño del adipocito -Deficiencia de RAGE y aumento de sRAGE -Vitamina D: aumenta sRAGE y reduce RAGE
	Palimeri et al (2015) (47)	Grecia	Revisión	---	---	---	Vinculación de las glucotoxinas en la dieta con varios trastornos, como complicaciones diabéticas, insuficiencia renal, disfunción hepática, reproducción femenina, trastornos oculares y cognitivos, y cáncer.	-Dieta con bajo contenido en AGE: mejora RI, reduce la insulina en plasma, los marcadores inflamatorios y el peso Mejora el perfil metabólico y hormonal, y a su vez la función ovárica

BIBLIOGRAFÍA

1. Rondanelli M, Perna S, Faliva M, Monteferrario F, Repaci E, Allieri F. Focus on metabolic and nutritional correlates of polycystic ovary syndrome and update on nutritional management of these critical phenomena. *Arch Gynecol Obstet*. diciembre de 2014;290(6):1079-92.
2. Günelan E, Yaba A, Yılmaz B. The effect of nutrient supplementation in the management of polycystic ovary syndrome-associated metabolic dysfunctions: A critical review. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 15 de 2018;19(4):220-32.
3. Benelli E, Del Ghianda S, Di Cosmo C, Tonacchera M. A Combined Therapy with Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol Improves Endocrine Parameters and Insulin Resistance in PCOS Young Overweight Women. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2016 [citado 2 de noviembre de 2019];2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4963579/>
4. Pundir J, Psaroudakis D, Savnur P, Bhide P, Sabatini L, Teede H, et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2018;125(3):299-308.
5. Nordio M, Basciani S, Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. junio de 2019;23(12):5512-21.
6. Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnough M, Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 1 de noviembre de 2017;11:S429-32.
7. Regidor P-A, Schindler AE. Myoinositol as a Safe and Alternative Approach in the Treatment of Infertile PCOS Women: A German Observational Study. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2016 [citado 28 de octubre de 2019];2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5011528/>
8. Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod Biomed Online*. 1 de diciembre de 2016;33(6):770-80.
9. Sortino MA, Salomone S, Carruba MO, Drago F. Polycystic Ovary Syndrome: Insights into the Therapeutic Approach with Inositols. *Front Pharmacol* [Internet]. 8 de junio de 2017 [citado 31 de octubre de 2019];8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5463048/>
10. Garg D, Tal R. Inositol Treatment and ART Outcomes in Women with PCOS. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2016 [citado 25 de octubre de 2019];2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5067314/>
11. Kalra B, Kalra S, Sharma JB. The inositols and polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(5):720-4.
12. Unfer V, Facchinetti F, Orrù B, Giordani B, Nestler J. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr Connect*. 20 de septiembre de 2017;6(8):647-58.
13. Cutler DA, Shaw AK, Pride SM, Bedaiwy MA, Cheung AP. A randomized controlled trial comparing lifestyle intervention to letrozole for ovulation in women with polycystic ovary syndrome: a study protocol. *Trials* [Internet]. 16 de noviembre de 2018 [citado 28 de octubre de 2019];19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6240244/>
14. Orrù B, Circo R, Logoteta P, Petousis S, Carlomagno G. Finding the best therapeutic approach for PCOS: the importance of inositol(s) bioavailability. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(2 Suppl):83-8.
15. Januszewski M, Issat T, Jakimiuk AA, Santor-Zaczynska M, Jakimiuk AJ. Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ginekol Pol*. 2019;90(1):7-10.
16. Le Donne M, Metro D, Alibrandi A, Papa M, Benvenga S. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. marzo de 2019;23(5):2293-301.

17. Pkhaladze L, Barbakadze L, Kvashilava N. Myo-Inositol in the Treatment of Teenagers Affected by PCOS. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2016 [citado 30 de octubre de 2019];2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5007307/>
18. Pintaudi B, Di Vieste G, Bonomo M. The Effectiveness of Myo-Inositol and D-Chiro Inositol Treatment in Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2016 [citado 30 de octubre de 2019];2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5078644/>
19. Troisi J, Cinque C, Giugliano L, Symes S, Richards S, Adair D, et al. Metabolomic change due to combined treatment with myo-inositol, D-chiro-inositol and glucomannan in polycystic ovarian syndrome patients: a pilot study. *J Ovarian Res* [Internet]. 23 de marzo de 2019 [citado 28 de octubre de 2019];12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6431025/>
20. Salehpour S, Nazari L, Hoseini S, Saharkhiz N, Ghazi F, Sohrabi MR. A Potential Therapeutic Role of Myoinositol in the Metabolic and Cardiovascular Profile of PCOS Iranian Women Aged between 30 and 40 Years. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2016 [citado 30 de octubre de 2019];2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5014950/>
21. Wdowiak A. Myoinositol Improves Embryo Development in PCOS Patients Undergoing ICSI. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2016 [citado 30 de octubre de 2019];2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5061952/>
22. Lesoine B, Regidor P-A. Prospective Randomized Study on the Influence of Myoinositol in PCOS Women Undergoing IVF in the Improvement of Oocyte Quality, Fertilization Rate, and Embryo Quality. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2016 [citado 30 de octubre de 2019];2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5011206/>
23. Montanino Oliva M, Buonomo G, Calcagno M, Unfer V. Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol-resistant PCOS women. *J Ovarian Res* [Internet]. 10 de mayo de 2018 [citado 26 de octubre de 2019];11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5944130/>
24. Amini L, Tehranian N, Movahedin M, Ramezani Tehrani F, Ziaee S. Antioxidants and management of polycystic ovary syndrome in Iran: A systematic review of clinical trials. *Iran J Reprod Med*. enero de 2015;13(1):1-8.
25. Szczuko M, Skowronek M, Zapałowska-Chwyć M, Starczewski A. Quantitative assessment of nutrition in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2016;67(4):419-26.
26. Ruiz Aceituno L, Ramos L, Sanz ML. Inositoles en alimentos: estructura, propiedades y funcionalidad. 2012 [citado 16 de noviembre de 2019]; Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/192017>
27. Clements RS, Darnell B. Myo-inositol content of common foods: development of a high-myo-inositol diet. *Am J Clin Nutr*. 1 de septiembre de 1980;33(9):1954-67.
28. Szczuko M, Malarczyk I, Zapałowska-Chwyć M. Improvement in anthropometric parameters after rational dietary intervention in women with Polycystic Ovary Syndrome as the best method to support treatment. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2017;68(4):409-17.
29. pubmeddev, al WJ et. A randomized pilot study of dietary treatments for polycystic ovary syndrome in adolescents. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26132306>
30. Shishehgar F, Mirmiran P, Rahmati M, Tohidi M, Ramezani Tehrani F. Does a restricted energy low glycemic index diet have a different effect on overweight women with or without polycystic ovary syndrome? *BMC Endocr Disord*. 2 de septiembre de 2019;19(1):93.
31. Barrea L, Arnone A, Annunziata G, Muscogiuri G, Laudisio D, Salzano C, et al. Adherence to the Mediterranean Diet, Dietary Patterns and Body Composition in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Nutrients*. 23 de septiembre de 2019;11(10).
32. Salama AA, Amine EK, Salem HAE, Abd El Fattah NK. Anti-Inflammatory Dietary Combo in Overweight and Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *North Am J Med Sci*. julio de 2015;7(7):310-6.

33. Ostadmohammadi V, Jamilian M, Bahmani F, Asemi Z. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 21 de enero de 2019;12(1):5.
34. Dutkowska A, Konieczna A, Breska-Kruszewska J, Sendrakowska M, Kowalska I, Rachoń D. [Recommendations on non-pharmacological interventions in women with PCOS to reduce body weight and improve metabolic disorders [Zalecenia dotyczące postępowania niefarmakologicznego u kobiet z PCOS celem zmniejszenia masy ciała i poprawy zaburzeń metabolicznych]]. *Endokrynol Pol.* 2019;70(2):198-212.
35. Thomson RL, Buckley JD, Brinkworth GD. Perceived exercise barriers are reduced and benefits are improved with lifestyle modification in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomised controlled trial. *BMC Womens Health.* 9 de marzo de 2016;16:14.
36. Borzoei A, Rafrat M, Asghari-Jafarabadi M. Cinnamon improves metabolic factors without detectable effects on adiponectin in women with polycystic ovary syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(3):556-63.
37. Borzoei A, Rafrat M, Niromanesh S, Farzadi L, Narimani F, Doostan F. Effects of cinnamon supplementation on antioxidant status and serum lipids in women with polycystic ovary syndrome. *J Tradit Complement Med.* enero de 2018;8(1):128-33.
38. Lee YH, Yang H, Lee SR, Kwon SW, Hong E-J, Lee HW. Welsh Onion Root (*Allium fistulosum*) Restores Ovarian Functions from Letrozole Induced-Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients.* 4 de octubre de 2018;10(10).
39. Rajan RK, M SSK, Balaji B. Soy isoflavones exert beneficial effects on letrozole-induced rat polycystic ovary syndrome (PCOS) model through anti-androgenic mechanism. *Pharm Biol.* diciembre de 2017;55(1):242-51.
40. Nadjarzadeh A, Dehghani-Firouzabadi R, Daneshbodi H, Lotfi MH, Vaziri N, Mozaffari-Khosravi H. Effect of Omega-3 Supplementation on Visfatin, Adiponectin, and Anthropometric Indices in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Reprod Infertil.* diciembre de 2015;16(4):212-20.
41. Irani M, Seifer DB, Grazi RV, Irani S, Rosenwaks Z, Tal R. Vitamin D Decreases Serum VEGF Correlating with Clinical Improvement in Vitamin D-Deficient Women with PCOS: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 28 de marzo de 2017;9(4).
42. Łagowska K, Bajerska J, Jamka M. The Role of Vitamin D Oral Supplementation in Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2 de noviembre de 2018;10(11).
43. Jamilian M, Foroozanfard F, Rahmani E, Talebi M, Bahmani F, Asemi Z. Effect of Two Different Doses of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles of Insulin-Resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients.* 24 de 2017;9(12).
44. Zhang J, Sun Z, Jiang S, Bai X, Ma C, Peng Q, et al. Probiotic *Bifidobacterium lactis* V9 Regulates the Secretion of Sex Hormones in Polycystic Ovary Syndrome Patients through the Gut-Brain Axis. *mSystems.* abril de 2019;4(2).
45. Karamali M, Eghbalpour S, Rajabi S, Jamilian M, Bahmani F, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Effects of Probiotic Supplementation on Hormonal Profiles, Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arch Iran Med.* 01 de 2018;21(1):1-7.
46. Garg D, Merhi Z. Advanced Glycation End Products: Link between Diet and Ovulatory Dysfunction in PCOS? *Nutrients.* 4 de diciembre de 2015;7(12):10129-44.
47. Palimeri S, Palioura E, Diamanti-Kandarakis E. Current perspectives on the health risks associated with the consumption of advanced glycation end products: recommendations for dietary management. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2015;8:415-26.